

脉冲电磁场治疗骨质疏松症的研究进展

Research progress on the treatment of osteoporosis using pulsed electromagnetic fields

蒋晶鑫^{1,2}, 吴青¹, 刘慧芳^{2△}

JIANG Jing-xin, WU Qing, LIU Hui-fang

1. 川北医学院, 四川南充 637000; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院), 四川成都 610031

【摘要】 随着我国人口老龄化加剧, 骨质疏松症成为公共健康问题。脉冲电磁场(pulsed electromagnetic fields, PEMFs)作为一种非侵入性物理治疗方法在骨质疏松症治疗中具有重要意义。本文综述了 PEMFs 治疗骨质疏松症的研究进展, 包括作用机制及临床治疗应用。PEMFs 可作用于血管组织、软骨下骨、骨细胞等, 促进血管生成、骨重建及改善骨微结构; 影响成骨细胞基因表达, 抑制破骨细胞生成及调节相关信号通路等。在临床治疗应用上, PEMFs 单独治疗可缓解疼痛、增加骨密度、改善骨代谢指标; 与钙剂、维生素 D、抗骨质疏松药物及运动治疗等方法联合应用具有协同作用, 能进一步提高治疗效果, 改善患者生活质量。

【关键词】 骨质疏松症; 脉冲电磁场; 骨重建; 血管再生; 骨细胞

【中图分类号】 R493

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-6170(2025)03-0167-06

第七次全国人口普查的数据揭示了我国人口老龄化的严峻现状, 60 岁及以上人口占比高达 18.70%, 总数达到 2.64 亿。这一趋势不仅影响着社会结构, 还带来了健康领域的挑战, 尤其是肌肉骨骼系统疾病的发病率随年龄增长而攀升^[1]。骨质疏松这一老年人群中最为普遍的骨骼系统疾病, 以其导致的骨量减少、骨结构破坏、骨脆性增加及易骨折等特征, 严重降低了老年人的生活质量^[2]。

骨质疏松症不仅致残率高, 其漫长的治疗周期与高昂的治疗费用, 更是为患者家庭乃至整个社会带来了沉重的经济和心理负担。在此背景下, 探索经济、安全且有效的治疗方法显得尤为重要。脉冲电磁场(pulsed electromagnetic fields, PEMFs)作为一种非侵入性的物理治疗手段, 凭借其无创、安全、经济的特点, 在骨质疏松症的康复治疗中崭露头角^[3]。PEMFs 的作用机制广泛而深入, 它不仅能够促进血管组织的再生, 调节骨代谢过程, 还能精细地影响成骨细胞与破骨细胞之间的动态平衡, 维护软骨下骨的结构完整性。此外, PEMFs 还能激活关键的信号传导通路, 调节离子通道的活性, 以及调控骨相关基因的表达, 从而在加速骨修复、促进骨形成等方面展现出显著的骨再生与重建能力。本文旨在综合探讨 PEMFs 在骨质疏松症治疗中的机制与临床研究进展, 为骨质疏松症的治疗提供新的思路与策略。

1 PEMFs 治疗骨质疏松症的机制

1.1 PEMFs 对血管组织的机制研究 骨折是骨质疏松症最常见的并发症之一, 血管生长可以为骨折

愈合提供氧气和营养物质, 因此 PEMFs 促进血管的新生以及改变血管的血流动力学的研究则为骨折愈合的治疗提供了重要思路。血管内皮细胞的增殖、迁移、小管生成能力对血管新生过程非常重要, 研究证明 PEMFs 可能通过诱导能量代谢的重编程和线粒体的分裂, 促进人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVECs)的生成和提高其增殖能力, 降低 HUVECs 的凋亡水平, 促进内皮细胞迁移及小管生成活动, 并且对 HUVECs 细胞无明显毒性影响^[6,7]。不仅如此, PEMFs 还可以增加血管内皮生长因子(VEGF)、成纤维细胞生长因子 2(FGF2)、血管生成素-2(Ang-2)和其他血管生成因子的表达水平, 从而促进血管生成^[8]。

干骺端和骨内膜中的毛细血管有一个特殊亚群, 将这一类毛细血管及内皮细胞称之为 H 血管, 其显示标志物 CD31 和内粘蛋白(endomucins, Emcn)有较高表达。Wang 等在绝经后骨质疏松症小鼠模型中, 发现 PEMFs 诱导成骨细胞和 CD31 偶联, 促进绝经后骨质疏松症小鼠模型中的血管内皮细胞生长, 并且在老年或绝经后骨质疏松的小鼠中, H 型血管和相关骨祖细胞减少, 促进 H 血管的增加, 同样也有助于骨折的愈合^[4]。

另外, PEMFs 可通过 NO 依赖性机制诱导小动脉扩张, 血管舒张可以使微血管血流量增加, 改善骨髓中的血液循环, 提供更多的氧气和营养物质^[5], 同样有助于骨组织再生。

1.2 PEMFs 对软骨下骨的机制研究 软骨下骨位于关节软骨下方, 它为关节软骨提供了坚实的支撑, 就像建筑物的地基一样, 保证关节能够在正常的生理压力下维持其形状和功能。在骨质疏松症的发展过程中, 软骨下骨往往是骨质流失较早且较

【基金项目】 国家自然科学基金项目资助项目(编号: 82002395)

△通讯作者

为明显的区域,当软骨下骨的骨小梁稀疏、断裂时,微小的动作都可能刺激骨内的神经末梢,产生疼痛。对 SD 自然衰老雄性大鼠进行 PEMFs 的干扰,发现骨及软骨下骨的凋亡相关蛋白 Caspase-3、Caspase-8 的表达及金属蛋白酶 ADAMTS-4、ADAMTS-5 的 mRNA 及蛋白表达降低,骨软骨下骨的骨密度、骨体积分数升高,通过显微 CT 扫描大鼠关节样本发现骨小梁数量增加,骨小梁间距减小,软骨下骨小梁排列较整齐,断裂现象较少见^[6]。骨小梁厚度有降低趋势,延缓了关节退化,保留了软骨下骨的完整性^[7,8]。并且在 66 例股骨头坏死患者的脉冲电磁场治疗的结果回顾性分析中,证明 PEMFs 的短期治疗对关节软组织的炎症反应和软骨下骨髓水肿有积极的影响^[9]。

PEMFs 的长期治疗可以预防骨小梁断裂和软骨下骨的塌陷,保护了关节结构的完整性,维持了关节的稳定性,因而减少骨性关节炎、骨质疏松等患者关节的疼痛和不适感,延缓患者疾病的进展,提升患者的长期康复效果和生活质量。

1.3 PEMFs 对成骨细胞的机制研究 在骨重建过程中,成骨细胞起源于骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs),此类干细胞在多种生长因子 (例如骨形态发生蛋白,即 BMPs) 以及一些力学信号的刺激作用下,会逐渐分化成为成骨细胞。成骨细胞具备调节骨基质矿化的重要能力,这对于骨折的愈合有着积极的促进作用。

因此,利用 PEMFs 联合震荡疗法 (亦称为动态脉冲电磁场, D-pEMFs) 对人骨髓间充质干细胞 (hBMSCs) 进行刺激。研究结果证明, hBMSCs 在 D-pEMFs 的作用下,成骨转录因子呈现出更为显著的增强态势,这表明 D-pEMFs 的加入极大地促进了 hBMSCs 向成骨细胞的分化。并且通过 RNA 测序数据进一步揭示,在 D-pEMFs 的刺激之下,各类成骨相关基因以及信号传导基因均发生了显著变化,从而进一步强化了成骨细胞的功能与作用^[10]。

利用 50 Hz、0.6 mT 的低频 PEMFs 对体外培养的大鼠颅骨成骨细胞进行处理。实验结果显示,脉冲电磁场能够有效提高成骨性基因 *Osx*、*Col-1*、*Bmp-2* 以及成骨性蛋白的表达^[11]。同时,0.16mT 和 0.18mT 的 PEMFs 可使成骨细胞中的 ALP 活性增强,并且上调了 BMP-2 mRNA 基因^[12],进而有力地促进成骨细胞的分化进程,加速了骨样组织的形成,显著增强了成骨细胞的增殖能力以及细胞外基质矿化能力,为骨质疏松情况下的骨重建提供了有力的支持与帮助。

1.4 PEMFs 对破骨细胞的机制研究 有研究指出,当破骨细胞的数量增多以及活性增强时,会使骨吸收呈现过度活跃的状态,进而引发一系列骨病^[13],其中就包括骨质疏松症。由此可见,抑制破骨细胞的生成对于骨形成和重建具有重要意义。核因子 κ B 受体活化因子 (RANK)/RANK 配体 (RANKL)/骨保护素信号通路在破骨细胞的活性与分化调节中起着关键作用;RANKL 更是被视作调节破骨细胞分化以及骨代谢的重要因子^[14]。

研究表明,PEMFs 能够通过抑制破骨细胞前体 (RAW 264.7 巨噬细胞) 的融合,减少破骨细胞的生成。具体而言,PEMFs 对 RANKL 的诱导作用呈现出显著的抑制效果,例如:PEMFs 可明显降低多核破骨细胞的形成、TRAP 活性以及破骨细胞生成相关基因 (包括 *CTSK*、*NFATc1* 和 *TRAP*) 的表达^[15,16]。另外,活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 是破骨细胞分化和形成的关键要素。PEMFs 能够有效地减少破骨细胞分化过程中细胞内 ROS 的产生,并且通过清除细胞内 ROS 来抑制 RANKL 诱导的破骨细胞生成,进而维持骨稳态,促进骨形成并抑制骨破坏^[15]。这意味着 PEMFs 能够降低骨吸收能力以及降解骨细胞外基质的能力,对破骨细胞的增殖、分化和功能均具有抑制作用。

破骨细胞作为负责骨吸收的唯一细胞,PEMFs 通过阻断破骨细胞增殖分化的关键步骤,进而降低了骨的吸收。破骨细胞是否可作为骨质疏松治疗的靶点,目前临床相关数据还相对匮乏,这为今后的临床研究提供了方向。

1.5 PEMFs 与初级纤毛的相互作用 初级纤毛作为一种基于微管且突出于细胞表面的细胞器,宛如细胞的“感受器”与“通讯器”。它能够敏锐地感知细胞外的各类信号,涵盖机械信号、化学信号以及光信号等,并且通过释放与接收特定的信号分子,和周围细胞进行有效的信息交流。初级纤毛能够检测外源性生物物理刺激,是检测 PEMFs 物理刺激的传感器。多囊蛋白 PC-1/PC-2 复合物作为初级钙通道,在初级纤毛中负责检测 PEMFs 的刺激,并将刺激信号整合成细胞内的生化反应,进而促进成骨细胞分化,改善骨表型^[17]。在 PEMFs 的刺激下,体外破骨细胞的增殖、分化、成熟以及破骨细胞的骨吸收能力均受到显著抑制,同时促进了成骨细胞相关信号通路的激活。但是一旦去除骨细胞中的初级纤毛,PEMFs 平衡成骨细胞与破骨细胞活动的能力便会减弱^[17,18]。

BMPRII 作为骨形态发生蛋白 (BMPs) 的一种亚型,是连接初级纤毛与 BMP-Smad1/5/8 通路的关键

键组成部分。PEMFs 能够通过上调初级纤毛介导的 BMPRII 表达,并激活 BMP-Smad1/5/8 信号传导,从而刺激成骨分化以及成骨细胞的成熟^[19]。

研究结果表明,在处理初级纤毛正常或消失的大鼠颅骨成骨细胞的对比实验中发现,NO 与初级纤毛相互依存。PEMFs 通过激活 NO/cGMP 信号通路,刺激初级纤毛拉长,并促进成骨细胞分化^[20]。另外,PI3K 能够将磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸(PIP2)磷酸化为磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸(PIP3),PIP3 作为第二信使激活 Akt,而 Akt 可调节多种细胞功能,包括抑制细胞凋亡和促进细胞增殖。这也很好说明了初级纤毛的存在,是 PEMFs 可以激活 PI3K-Akt 信号通路的必须条件。PEMFs 的成骨作用依赖于骨细胞上初级纤毛的存在,初级纤毛与骨代谢之间存在紧密联系。我们可以将调控初级纤毛作为一种靶向治疗策略,应用于骨质疏松症的治疗当中^[21]。

1.6 PEMFs 对信号通路的影响 成骨细胞起源于 BMSCs,在其发育过程中依次历经骨祖细胞、前成骨细胞阶段,最终成为成骨细胞,且在成骨细胞阶段其细胞外基质发生矿化,进而演变为骨细胞。这一演变历程涉及众多调控细胞增殖、分化以及成熟的信号通路。

Wnt 配体作为一种分泌型糖蛋白,当它与细胞膜上的 Frizzled 受体相结合时,会引发一系列纷繁复杂的生化反应。Frizzled 受体属于一种 7 次跨膜蛋白,其胞外 N 端包含一个富含半胱氨酸的结构域,能够与 Wnt 配体特异性结合^[22]。Wnt 蛋白与成骨细胞膜上的 Frizzled 受体以及 LRP5/6 共受体相互结合,形成复合体并激活下游信号。被激活的信号会促使 β -catenin 在细胞质内积聚,并转运至细胞核内。在细胞核中, β -catenin 与 TCF/LEF 转录因子相结合,激活 Wnt/ β -Catenin 信号通路,最终促进成骨细胞的分化、增殖以及骨基质的合成。因此,Wnt/ β -catenin 信号乃是决定 BMSCs 向成骨细胞定向分化的关键分子^[23,24]。IL-1 β 能够通过激活 NF- κ B 通路阻碍 BMSCs 的软骨形成,Song 等将 BMSCs 置于 PEMFs 环境中,研究结果显示,通过调节 Wnt/ β -catenin 信号传导能够减轻 IL-1 β 诱导的炎症并上调软骨形成标志物的表达,为炎症环境下的软骨形成提供了一种潜在的治疗途径^[25]。Wu 等的研究表明,PEMFs 能够通过增加 C3H10T1/2 细胞内 $[Ca^{2+}]_i$,当核质中 $[Ca^{2+}]_i$ 增加后, β -catenin 被动员并易位到 C3H10T1/2 细胞的细胞核中,激活间充质细胞中的 Wnt- Ca^{2+} /Wnt- β -catenin 信号通路^[26],这增强了成骨细胞和骨细胞的生物活性,诱导成骨

过程的发生。

核因子 κ B 受体活化因子配体(RANKL)与破骨细胞前体细胞表面的核因子 κ B 受体活化因子(RANK)相结合,诱导激活 NF- κ B,调控破骨细胞分化相关基因的表达,促进破骨细胞的分化成熟与活化。PEMFs 刺激成骨细胞分泌的骨保护素 OPG,可作为分泌型 RANKL 的受体,与 RANK 竞争性结合 RANKL,从而抑制破骨细胞的生成与活化。RANK/RANKL/骨保护素信号通路是调节破骨细胞分化、活化及功能的关键信号通路,对于维持骨量平衡起着至关重要的作用^[27]。

由此可见,PEMFs 的刺激对于细胞内信号通路的调控意义重大。其主要通过调控 Wnt/ β -Catenin 信号通路、BMP-BMPRII-Smad1/5/8 信号途径以及 PI3K-Akt 信号通路(在“与初级纤毛的相互作用”中提及)来激活成骨细胞的骨形成功能(如图 1 所示),同时通过调控 RANK/RANKL/骨保护素信号通路来抑制破骨细胞的骨吸收功能(如图 2 所示),进而达到增加骨密度、改善骨质疏松状况的目的。

2 PEMFs 治疗骨质疏松症的临床应用

2.1 单独作用 疼痛是骨质疏松症患者最常见的症状之一,严重影响患者的生活质量。PEMFs 治疗能够明显缓解患者的疼痛症状,改善生活质量。PEMFs 通过作用于神经末梢和疼痛传导通路,抑制疼痛信号的传递,从而达到镇痛效果^[28]。此外,在课题组前期临床研究发现,部分骨质疏松患者存在血液高凝状态^[29]。PEMFs 促进局部血液循环,降低血液的粘度,减少血液中红细胞的聚集。经过 PEMFs 治疗后,血液在血管中的流动性更好,加速炎症物质的吸收和代谢,进一步缓解疼痛和为骨损伤愈合提供更多营养。

课题组前期研究还发现,PEMFs 单独治疗能够显著增加骨质疏松症患者的骨密度,具有特定参数的 PEMFs 治疗疗程与抗骨质疏松药物(如阿仑膦酸钠)治疗具有同等效力^[30]。众多临床研究表明,通过双能 X 射线吸收法(DXA)等检测手段发现,经过一定疗程的 PEMFs 治疗后,患者的腰椎、股骨颈等部位的骨密度均有不同程度的提高^[31]。PEMFs 治疗能调节骨代谢指标,反映骨形成和骨吸收的动态平衡。血清碱性磷酸酶(ALP)、骨钙素(OCN)等是骨形成指标,尿钙/肌酐比值、血清 I 型胶原交联 C-末端肽(CTX-I)等是骨吸收指标。PEMFs 治疗后,患者血清中 ALP、OCN 等骨形成指标水平升高,而尿钙/肌酐比值、CTX-I 等骨吸收指标水平降低,表明 PEMFs 可促进骨形成,抑制骨吸收,改善骨代谢状态^[32]。

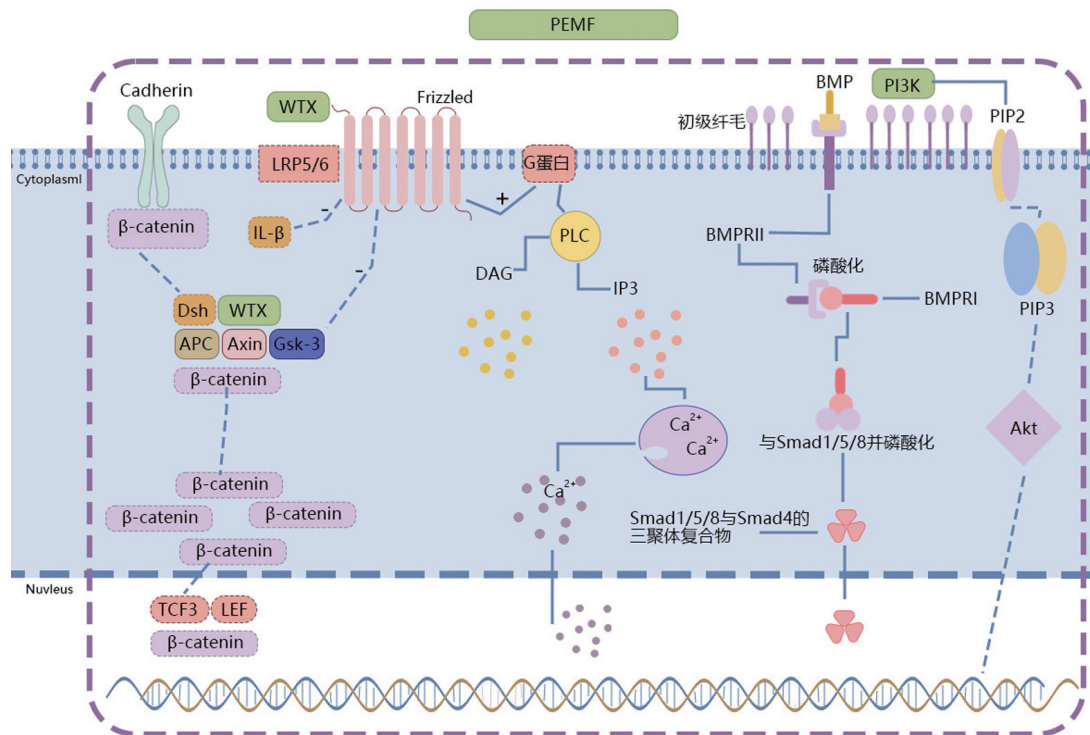


图 1 PEMFs 影响成骨细胞内信号通路的机制示意图

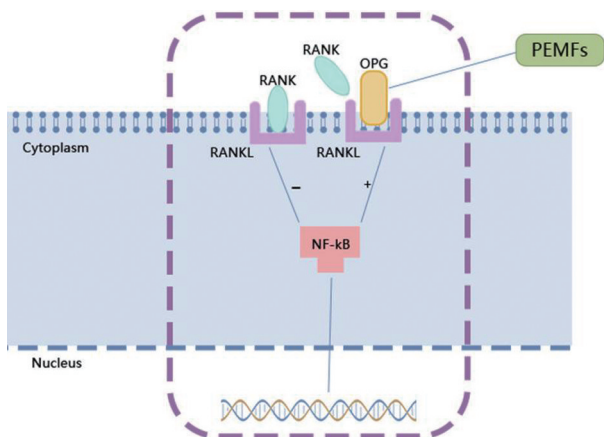


图 2 PEMFs 影响破骨细胞内信号通路的机制示意图

2.2 联合治疗作用 钙剂和维生素 D 是骨质疏松症治疗的基础药物,与 PEMFs 联合应用可具有协同作用。PEMFs 联合钙剂和维生素 D 治疗骨质疏松症,患者的骨密度增加幅度明显大于单独使用钙剂和维生素 D 或 PEMFs 治疗^[33]。

PEMFs 与抗骨质疏松药物如双膦酸盐等联合使用也显示出较好的治疗效果。双膦酸盐通过抑制破骨细胞活性减少骨吸收,与 PEMFs 联合应用时,可在抑制骨吸收的同时促进骨形成,进一步提高骨密度和改善骨质量^[34]。

运动疗法是骨质疏松症治疗的重要组成部分,与 PEMFs 联合应用可增强治疗效果。运动可以通过机械应力刺激骨组织,促进骨形成,而 PEMFs 则从生物物理和神经内分泌等方面调节骨代谢。两

者联合使用,可在不同层面发挥作用,共同促进骨健康^[35]。接受 PEMFs 联合递增负荷功率自行车运动治疗的骨质疏松患者,其骨密度增加幅度、肌肉力量和身体平衡能力均优于单独 PEMFs 或运动疗法治疗^[36]。

3 展望

PEMFs 在治疗骨质疏松症应用方面取得了一定的研究进展。在作用机制方面,PEMFs 治疗从组织、细胞和分子层面都有积极作用,通过激活相关信号通路,调节成骨细胞、破骨细胞和骨细胞的增殖、分化、成熟和功能,促进骨关节周围组织生长,对骨质疏松损伤的骨及关节进行重建、改善骨组织微结构。在临床中,PEMFs 与药物、运动治疗等联合应用显示出很好的治疗效果和协同作用,为骨质疏松症的治疗提供了更多的选择和可能性。

然而关于 PEMFs 治疗骨质疏松症的研究仍存在不足之处。例如,PEMFs 的治疗参数(如频率、强度、波形等)尚未完全统一,不同研究之间的结果可比性受到一定影响;其治疗机制虽然在多个层面有了一定的认识,但仍需进一步深入研究,尤其是分子层面的具体信号转导机制和基因调控网络还需要更详细的阐明;临床研究的样本量相对较小,随访时间较短,缺乏长期疗效和安全性的评估等。

未来的研究可以从以下几个方面展开:一是进一步优化 PEMFs 的治疗参数,通过大样本、多中心的临床研究确定最佳的治疗方案;二是深入探究

PEMFs 治疗骨质疏松症的分子机制,为临床应用提供更坚实的理论基础;三是开展长期的临床随访研究,评估 PEMFs 治疗的长期疗效和安全性;四是加强 PEMFs 与其他治疗方法的联合应用研究,探索更加有效的综合治疗模式,以提高骨质疏松症的治疗效果,降低骨折风险,改善患者的生活质量。

【参考文献】

- [1] 周倩,杨胜慧. 积极应对人口老龄化政策背景下我国老年人口健康状况分析——基于第六次、第七次全国人口普查数据的比较分析[J]. 人口与健康,2023,10(7):49-53.
- [2] 中国老年保健医学研究会老年疼痛疾病分会. 老年骨质疏松性疼痛诊疗与管理中国专家共识(2024 版)[J]. 中国疼痛医学杂志,2024,30(4):241-250.
- [3] Wang A, Ma X, Bian J, et al. Signalling pathways underlying pulsed electromagnetic fields in bone repair[J]. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*,2024,12:1333566.
- [4] Wang Q, Zhou J, Wang X, et al. Coupling induction of osteogenesis and type H vessels by pulsed electromagnetic fields in ovariectomy-induced osteoporosis in mice[Z]. *Bone*,2022,154:116211.
- [5] Bragin DE, Statom GL, Hagberg S, et al. Increases in microvascular perfusion and tissue oxygenation via pulsed electromagnetic fields in the healthy rat brain[J]. *Journal of Neurosurgery*,2015,122(5):1239-1247.
- [6] 谢薇,阳筱甜,何成奇. 不同强度脉冲电磁场对大鼠膝关节骨性关节炎软骨和软骨下骨的影响[J]. 中国康复医学杂志,2016,31(8):834-840.
- [7] 李萌萌,尹林伟,牛尚博,等. 脉冲电磁场对老年大鼠关节软骨及软骨下骨凋亡蛋白的影响[J]. 风湿病与关节炎,2024,13(5):1-8.
- [8] 尹林伟,黄夏荣,孙光华,等. 脉冲电磁场可抑制老年大鼠膝关节软骨退变[J]. 中国组织工程研究,2024,28(28):4522-4527.
- [9] Massari L, Fini M, Cadossi R, et al. Biophysical stimulation with pulsed electromagnetic fields in osteonecrosis of the femoral head[J]. *J Bone Joint Surg Am*,2006,88(Suppl 3):56-60.
- [10] Randhawa A, Ganguly K, Dutta SD, et al. Transcriptomic profiling of human mesenchymal stem cells using a pulsed electromagnetic-wave motion bioreactor system for enhanced osteogenic commitment and therapeutic potentials[J]. *Biomaterials*,2025,312:122713.
- [11] 方清清,李志忠,周建,等. 信号分子 p38 参与低频脉冲电磁场促进成骨细胞矿化成熟的实验研究[J]. 中国修复重建外科杂志,2016,30(10):1238-1243.
- [12] 李志锋,程国政,陈克明,等. 不同强度脉冲电磁场对大鼠颅骨成骨细胞增殖与分化的影响[J]. 西北国防医学杂志,2010,31(3):179-181.
- [13] 邓廉夫,何涛. 骨质疏松症破骨细胞的形成与骨吸收活性的研究[J]. 江苏医药,2002,28(8):563-565.
- [14] 邱世明,董万涛,刘静怡,等. 中药干预 RANKL 信号通路调控破骨细胞治疗骨质疏松症的作用机制[J]. 中国骨质疏松杂志,2024,30(10):1455-1460.
- [15] Pi Y, Liang H, Yu Q, et al. Low frequency pulsed electromagnetic field inhibits RANKL induced osteoclastic differentiation in RAW264.7 cells by scavenging reactive oxygen species[J]. *Mol Med Rep*,2019,19(5):4129-4136.
- [16] Lei Y, Su J, Xu H, et al. Pulsed electromagnetic fields inhibit osteoclast differentiation in RAW264.7 macrophages via suppression of the protein kinase B/mammalian target of rapamycin signaling pathway[J]. *Mol Med Rep*,2018,18(1):447-454.
- [17] Hao X, Wang D, Yan Z, et al. Bone Deterioration in Response to Chronic High-Altitude Hypoxia Is Attenuated by a Pulsed Electromagnetic Field Via the Primary Cilium/HIF-1 α Axis[J]. *Journal of Bone and Mineral Research*,2020,38(4):597-614.
- [18] Xie Y, Shi W, Zhou J, et al. Pulsed electromagnetic fields stimulate osteogenic differentiation and maturation of osteoblasts by upregulating the expression of BMPRII localized at the base of primary cilium[J]. *Bone*,2016,93:22-32.
- [19] Yan J, Zhou J, Ma H, et al. Pulsed electromagnetic fields promote osteoblast mineralization and maturation needing the existence of primary cilia. [J]. *Mol Cell Endocrinol*,2015,404:132-140.
- [20] He W, Qin R, Gao Y, et al. The interdependent relationship between the nitric oxide signaling pathway and primary cilia in pulse electromagnetic field-stimulated osteoblastic differentiation[J]. *FASEB J*,2022,36(6):e22376.
- [21] 任茜,周建,王鸣刚,等. 脉冲电磁场促进成骨细胞成熟分化依赖于初级纤毛-PI3K/AKT 途径[J]. 北京大学学报(医学版),2019,51(2):245-251.
- [22] 郭宇,王凌,刘仪,等. Wnt/ β -catenin 信号通路在骨代谢疾病中的研究进展[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2021,41(3):460-464.
- [23] 周予婧,王朴,陈红英,等. 脉冲电磁场对大鼠骨髓间充质干细胞增殖、成骨分化和 Wnt/ β -catenin 信号通路的影响[J]. 四川大学学报(医学版),2015,46(3):347-353.
- [24] 柏中喜,方兴刚,马龙祥,等. 脉冲电磁场通过 Wnt/ β -catenin 信号通路改善膝骨关节炎大鼠炎症反应的机制[J]. 中国医学物理杂志,2022,39(5):617-622.
- [25] Song K, Hu J, Yang M, et al. Pulsed electromagnetic fields potentiate bone marrow mesenchymal stem cell chondrogenesis by regulating the Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Journal of Translational Medicine*,2024,22(1):741.
- [26] Wu S, Yu Q, Lai A, et al. Pulsed electromagnetic field induces Ca²⁺-dependent osteoblastogenesis in C3H10T1/2 mesenchymal cells through the Wnt-Ca²⁺/Wnt- β -catenin signaling pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2018,503(2):715-721.
- [27] Catalano A, Loddo S, Bellone F, et al. Pulsed electromagnetic fields modulate bone metabolism via RANKL/OPG and Wnt/ β -catenin pathways in women with postmenopausal osteoporosis: A pilot study[J]. *Bone*,2018,116:42-46.
- [28] Tong J, Chen Z, Sun G, et al. The Efficacy of Pulsed Electromagnetic Fields on Pain, Stiffness, and Physical Function in Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Pain Research and Management*,2022,2022:1-11.
- [29] Liu H, Yang L, He H, et al. The hemorheological safety of pulsed electromagnetic fields in postmenopausal women with osteoporosis in southwest China: a randomized, placebo controlled clinical trial[J]. *Clin Hemorheol Microcirc*,2013,55(3):285-295.
- [30] Liu HF, Yang L, He HC, et al. Pulsed electromagnetic fields on postmenopausal osteoporosis in Southwest China: a randomized, active-controlled clinical trial[J]. *Bioelectromagnetics*,2013,34